

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 05 391.3  
**Anmeldetag:** 11. Februar 2003  
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE  
**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von Pyridin-  
substituierten Aminoketal-Derivaten  
**IPC:** C 07 D 213/36

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

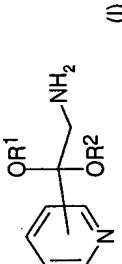
München, den 28. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

**Stremme**

Derivate des Pyridinoimidazols der Formel (III) wurden wiederum zur Herstellung von neuartigen Makrolidanbiotika, wie z. B. Telithromycin (US 5,635,485) verwendet.

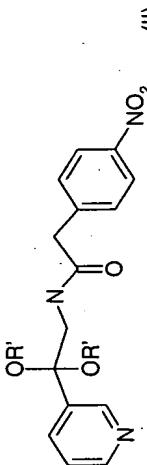
#### Verfahren zur Herstellung von Pyridin-substituierten Aminoketal-Derivaten

5 Gegenstand der Erforschung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyridiny-substituierten Dialkoxyaminoethan-Derivaten der Formel (I) und von Zwischenprodukten in dem erfindungsgemäßen Verfahren.

10 

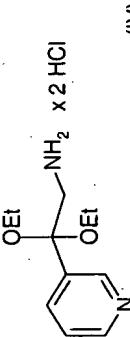
15 Die Verbindungen der Formel (I) sind Zwischenprodukte bei der Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen. So ist z. B. im US Patent 5,792,871 die Synthese von Derivaten einer Verbindung der Formel (I) beschrieben, in der der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist und R' (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet. Ausgehend von diesen Derivaten sind laut US 5,792,871 Verbindungen der Formel (II) zugänglich.

20 Weiterhin werden Verbindungen der Formel (II) als Baustein zur Herstellung von Pyridinoimidazolderivaten der Formel (III) eingesetzt (J. Am. Soc., 1938, 753-755),

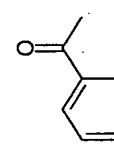
25 

5 Bekannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beruhen auf der Einwirkung von Alkalkoholaten auf p-Toluolsulfonsäureester von Ketoximen in alkoholischer Lösung, beispielsweise treten Aminoketalderivate der Formel (I) als Zwischenstufe bei der Darstellung von cyclischer Aminoketone auf (F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neben-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), S. 903-905).

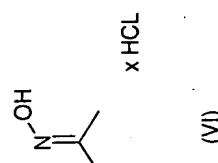
10 Die Darstellung von 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethan-Derivaten der Formel (I) ist am Beispiel des 1-(3-Pyridinyl)-1,1-diehtoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorids der Formel (IV) im US-Patent 5,792,871 durch das folgende dreistufige Verfahren beschrieben:

15 

20 Daran wird zunächst 3-Acetylpyridin der Formel (V) mit Hydroxylammoniumchlorid in Methanol oxidiert. Das resultierende 3-Acetylpyridoxim der Formel (VI) wird durch einen Lösungsmittelwechsel in Pyridin überführt und durch mehrere Destillationsvorgänge sowie durch Zugabe von frischem Pyridin getrocknet (Wassergehalt < 5 mal %).

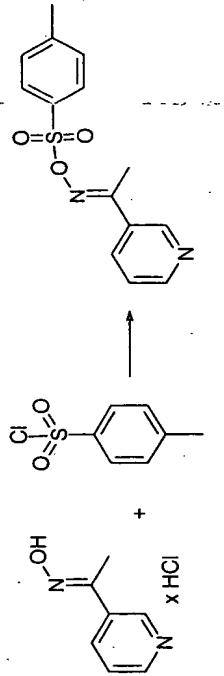
25 

wobei R''=H, SH ist.



(VI)

Alternativ wird die Oximierung direkt in Pyridin durchgeführt und auf die gleiche Weise getrocknet. Die erhaltene Mischung aus dem Hydrochlorid von 3-Acetylpyridinoxim der Formel (VII) und Pyridin wird anschließend mit Tosylchlorid der Formel (VIII) zum 3-Acetylpyridintosyloxim der Formel (VIII) umgesetzt, mit Wasser aus der Mischung ausgetrennt und isoliert.



Das erhaltene Tosyloxim der Formel (VIII) wird anschließend mit Kaliummethanolat in 10 Ethanol in einer Neber-Umlagerung zum Aminoketal umgesetzt. Das dabei anfallende p-Toluolsulfonsäure-Kaliumsalz wird nach Verdünnen mit Methyl-tert.-butylether filtriert und die filtrierte Lösung mit Hydrogenchlorid in Ether gelöst versetzt. Dadurch fällt das 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorid der Formel (IV) als orangefarbener Feststoff aus.

15 Die Reinheit des isolierten Produktes konnte laut US 5,792,871 aufgrund der unbekannten Verunreinigungen nur anhand von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten auf >95 % abgeschätzt werden. Für die weitere Umsetzung wird das Aminoketal-Dihydrochlorids (IV) in Wasser suspendiert und mit Natronlauge versetzt, um das Aminoketal als freie Base darzustellen, die für die weitere Kupplungsreaktion benötigt wird.

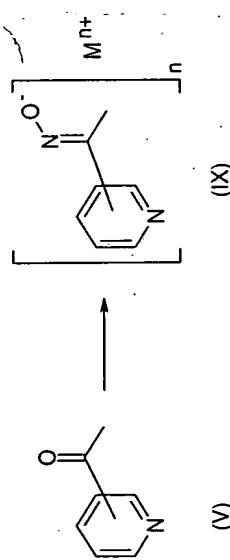
20 Das vorbeschriebene Verfahren besitzt für die Umsetzung in den industriellen Maßstab einige Nachteile: Erstens müssen die erhaltenen Zwischenstufen jeweils durch Destillationsvorgänge getrocknet werden. Zweitens zerstört sich die Zwischenstufe 3-Acetylpyridintosyloxim der Formel (VIII) bei längerer Lagerung oberhalb der Raumtemperatur sehr leicht unter Freisetzung großer Energiemengen (Zersetzungsentnergie für 3-Acetylpyridintosyloxim ca. 1000 J/g, siehe auch Warnhinweis in Bezug auf die Lagerung eines Toluolsulfonsäureketoximesters in F.

Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), S. 903-905. Drittens ist das so hergestellte 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorid (IV) durch Nebenprodukte verunreinigt, was durch die starke Färbung bestätigt wird. Viertens muss, um das freie 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan zu erhalten, das isolierte Salz (IV) mit einer Hilfsbase in einem zusätzlichen Arbeitsschritt freigesetzt werden. Fünftens kommt es während des Verfahrens oft zu Lösemittelwechseln. Die Lösemittelgemische müssen dabei wieder sehr kostspielig aufgearbeitet werden, was zu einer Umweltbelastung führt.

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein effizienteres und sichereres Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel (I) zu finden.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 1-Pyridinyl-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Derivaten der Formel (I), wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl bedeuten, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist, oder wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein zirkuläres Ketal bilden, in dem R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen für eine (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyliden-Gruppe stehen, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, vorzugsweise in 15 3-Position, substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass im Verfahrensschritt (a) Acetylpyridin der Formel (V) mit einer wässrigen Lösung einer Hydroxylammoniumverbindung, beispielsweise Hydroxylammoniumchlorid oder Hydroxylammoniumsulfat, oder einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin bei 20 gleichzeitiger oder späterer Zugabe einer anorganischen, Mn<sup>+</sup>-enthaltenden Base in 25 das Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (IX) überführt wird, wobei n gleich 1 oder 2 und Mn<sup>+</sup> für ein Alkali mit n=1 oder Erdalkalimetallion mit n=2 steht, vorzugsweise für Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ca<sup>2+</sup>.



Vorzugswise bedeuten  $R^1$  und  $R^2$  einen ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl-Rest. Besonders bevorzugt

5 sind  $R^1$  und  $R^2$  gleich und bedeuten einen ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl-Rest. ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeutet beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl oder n-

Hexyl.

Das zyklische Ketal enthaltend eine ( $C_2$ - $C_4$ )-Alkyliden-Gruppe bedeutet beispielsweise einen [1,3]Dioxolan- oder einen [1,3]Dioxan-Rest.

Die Herstellung kann diskontinuierlich oder kontinuierlich durch Ein- oder Mehrkomponentendosierung erfolgen. Die Verbindung der Formel (IX) kann isoliert oder als Lösung oder Suspension weiterverarbeitet werden.

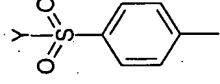
15

$M^{n+}$  bedeutet vorzugswise  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  oder  $Ca^{2+}$ . Anorganische  $M^{n+}$ -enthaltende Basen sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkali- oder Erdalkalikarbonate oder Alkali- oder Erdalkalihydrogencarbonate oder Gemische davon, vorzugswise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat.

20

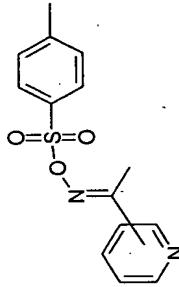
Vorzugswise verwendet man auf 100 Mol Acetylpyridin 98-120 Mol Hydroxylamin oder Hydroxylammoniumverbindung, besonders bevorzugt 99-101 Mol; ferner 200-300 einer  $M^{n+}$ -enthaltenden anorganischen Base, besonders bevorzugt 200-220 Mol, oder 100-150 Mol einer  $M^{2+}$ -enthaltenden anorganischen Base, besonders bevorzugt 100-110 Mol.

Im Verfahrensschritt (b) wird die wässrige Lösung, die wässrige Suspension oder der isolierte Feststoff des Acetylpyridin-Metallsalzes der Formel (IX) mit einer Lösung eines eine Abgangsgruppe Y enthaltenden p-Tolulsulfonsäure-Derivates (X),



(X)

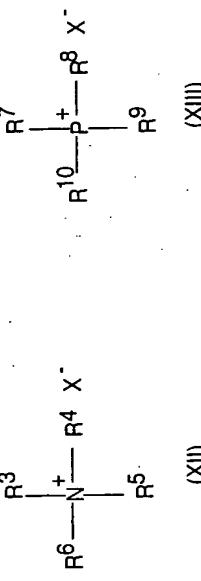
wobei Y gleich F, Cl oder Br ist, vorzugswise Cl, in einem geeigneten Lösungsmittel, das in Wasser unlöslich oder schwerlöslich ist, zum Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) umsetzt,



(XI)

wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch Wasser/geeignetes

waaserlösliches Lösungsmittel abläuft, und die Reaktion optional unter Verwendung von einem oder mehreren Phasentransferkatalysatoren abläuft, beispielsweise 15 quartärer Ammonium- oder Phosphoniumsalzen, vorzugsweise ein quartärer Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII),



(XII) (XIII)

20 worin  $R^3$  bis  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

a) (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,  
 b) Benzyl oder  
 c) Phenyl stehen, und  
 X - für ein Anion steht, z. B. Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid,  
 5 Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Acetat,  
 Trifluormethansulphonat, Nitrat, Hexafluorantimonat.

Die Umsetzung im Zweiphasensystem wird vorzugsweise unter Verwendung von einem oder mehreren Phasentransferkatalysatoren durchgeführt, verläuft aber auch ohne Phasentransferkatalysator.

Verfahrensschritt (b) kann diskontinuierlich oder kontinuierlich erfolgen, vorzugsweise kontinuierlich, wobei die Konzentration der sicherheitstechnisch kritischen Verbindung der Formel (XI) gering gehalten wird. Die erhaltene Mischung aus lösemittelhaltiger und wässriger Phase wird anschließend nach den üblichen Methoden der Phasenscheidung getrennt. In der wässrigen Phase befinden sich die gelösten eingesetzten Metallsalze. Die wässrige Phase wird einer biologischen Reinigung zugeführt. Optional kann die wässrige Phase anschließend mit einem geeigneten wasserunlöslichen Lösemittel einmal oder mehrfach gewaschen, die Lösemittelphasen vereinigt und zusammen weiterverarbeitet werden. Die lösemittelhaltige Phase enthält die Verbindung der Formel (XI).

Vorzugsweise verwendet man im Verfahrensschritt (b) auf 100 Mol 3-Acetylpyridinoximsalz der Formel (IX) 0,1-50 Mol, vorzugsweise 0,2-10 Mol des Phasentransfert 25 katalysators.

Beispiele für quartäre Ammoniumsalze der Formel (XII) sind Tetramethylammoniumbromid, Tetramethylammoniumchlorid, Tetraethylammoniumchlorid, Methyltrin-  
 n-Butylammoniumchlorid (Aliquat® 175), Methyltri-n-butylammoniumbromid,  
 Methyltri-n-butylammoniumhydrogensulfat, Methyltetra-n-butylammoniumchlorid,  
 Methyltri-n-octylammoniumchlorid (Aliquat® 336), Methyltricapylammoniumhydroxid,  
 Methyltricapylammoniumchlorid, Methyltrifluorophosphoniumbromid, Ethyltri-n-

Dimethylbenzyl (C<sub>8</sub> – C<sub>18</sub>)-alkylchlorid, Tetra-n-propylammoniumchlorid,  
 Triethylhexylammoniumchlorid, Triethyl-n-octylammoniumchlorid, Triethyl-n-  
 octylammoniumbromid, Triethyl-n-decylammoniumbromid, Triethyl-n-  
 hexadecylammoniumbromid, Phenyltriethylammoniumchlorid, Ethyltri-n-  
 octylammoniumbromid, Tetra-n-butylammoniumchlorid, Tetra-n-  
 butylammoniumhydrogensulfat, Tetraethylammoniumiodid, Tetraethylammonium  
 hydroxide-pentahydrat, Tetraethylammonium-hydroxide,  
 Methyltriethylammoniumbromid, Tetraethylammoniumchlorid, Tetraethylammonium-  
 trifluoroborate, (n-Hexyl)trimethylammonium-hydroxid,  
 10 Phenyltrimethylammoniumchlorid, Phenyltrimethylammoniumiodid,  
 Benzyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltrimethylammoniumiodid,  
 Benzyltrimethylammoniumhydroxid, (n-Octyl)trimethylammonium bromid, (n-  
 Nonyl)trimethylammoniumhydroxid, Tetra-n-propylammonium bromid,  
 Phenyltriethylammoniumbromid, (n-Decyl)trimethylammonium bromid,  
 Benzyltriethylammoniumchlorid, Benzyltriethylammoniumbromid,  
 Benzyltriethylammonium-hydroxide, Benzyltriethylammonium-hydroxide,  
 (n-Dodecyl)trimethylammoniumchlorid, (n-Dodecyl)trimethylammoniumbromid,  
 Benzyltri-n-propylammoniumchlorid, Tetra-n-butylammonium bromid, Tetra-n-  
 butylammoniumiodid, Tetra-n-butylammoniumacetat, Tetra-n-butylammonium  
 20 butyrosulfat, Tetra-n-butylammoniumhydroxid, Tetra-n-butylammonium  
 trifluoromethansulfonat, (n-Tetradecyl)trimethylammonium chlorid,  
 (n-Tetradecyl)trimethylammonium bromid, (n-Hexadecyl)trimethylammonium bromid,  
 Tetra-n-pentylammoniumchlorid, Tetra-n-pentylammoniumiodid, Benzyltri-  
 25 Hexadecyl)pyridinium chlorid-monohydrat, (n-Hexadecyl)pyridinium bromid  
 monohydrat, Tetra-n-hexylammonium bromid, Tetra-n-dodecylammonium hydrogen  
 sulfat, Tetra-n-octylammoniumbromid, Tetra-n-dodecylammoniumiodid oder Tetra-  
 n-dodecylammonium-nitrat.

30 Beispiele für Phosphoniumsalze der Formel (XIII) sind Tetra-n-  
 butylphosphoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, Methyltri-n-  
 octylphosphoniumchlorid, Methyltrifluorophosphoniumbromid, Ethyltri-n-

octylammoniumbromid, Tetra-n-butylphosphonium bromid,  
Tetraphenylphosphonium chlorid, Tetraphenylphosphoniumiodid,  
Tetraphenylphosphonium-hexafluoroantimonat, Tetraphenylphosphonium-  
tetrafluoroborat, (n-Hexadecyl)trin-n-butylphosphonium bromid oder Triphenylmethyl-  
triphenylphosphoniumchlorid.

5 Geeignete Lösemittel, die mit Wasser nicht mischbar oder in Wasser schwer- oder

unlöslich sind, sind beispielsweise aliphatische oder aromatische  
Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkylgruppen, beispielsweise Methyl, oder einem oder mehreren Substituenten aus  
der Gruppe Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, vorzugsweise Toluol, Xylool (als  
reine Isomere oder Gemische der Isomere), Ethylbenzol, Heptan, oder  
Dichlormethan. Es eignen sich auch Gemische der genannten geeigneten  
Lösemittel.

15 Vorzugsweise setzt man auf 1 Mol p-Toluolsulfonsäure-Derivat (VII) 0,6 bis 1,1 kg  
geeignetes Lösemittel ein. Es werden bei der Umsetzung von 100 Mol  
Acetylpyridinoximsalz der Formel (IX) bevorzugt 99-150 Mol, vorzugsweise 100-110  
Mol p-Toluolsulfonsäure-Derivat (X) eingesetzt.

20 Unter dem Begriff Zweiphasengemisch wird die Mischung von zwei flüssigen  
Phasen – Wasserphase, die das Acetylpyridinoximsalz (IX) enthält und der  
Lösemittelphase, die das p-Toluolsulfonsäure-Derivat (X) enthält – verstanden.  
Sofern ein Phasentransferkatalysator eingesetzt wird, kann er sich entweder in der  
Wasserphase oder in der Lösemittelphase befinden oder zwischen den Phasen  
verteilt vorliegen. Das Zweiphasengemisch wird nach üblichen Methoden einer  
diskontinuierlichen oder kontinuierlichen Prozessführung geführt und/oder gemischt,  
damit eine gute Verteilung der Phasen gewährleistet ist.

30 Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt (b) beträgt vorzugsweise bei  
diskontinuierlicher Fahnweise 0-50°C, besonders bevorzugt 5-30°C, bei einer  
kontinuierlichen Fahnweise 0-60°C, besonders bevorzugt 5-40°C.

Im Verfahrensschritt (c) wird die Lösemittelphase mit dem Acetylpyridinoximsalz der  
Formel (XI) nach Trocknung oder ohne vorherige Trocknung zu einem Gemisch aus  
Alkalialkoholat, Alkalihydroxid, Erdalkalialkoholat oder Erdalkalihydroxid und einem  
Alkohol zudosiert, wobei „alkoholat“ R<sup>1</sup>O<sup>-</sup> und/oder R<sup>2</sup>O<sup>-</sup> bedeutet und wobei  
Alkohol R<sup>1</sup>OH und/oder R<sup>2</sup>OH bedeutet, und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in der Verbindung der  
Formel (I) definiert sind, und zum 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethan-Derivat  
der Formel (I) umgesetzt.

10 Vorzugsweise verwendet man im Verfahrensschritt (c) auf 100 Mol des  
Acetylpyridinoxims der Formel (XI) 99-500 Mol eines Alkalialkoholats,  
besonders bevorzugt 100-200 Mol; oder 99-500 Mol eines Alkalihydroxids,  
besonders bevorzugt 100-300 Mol; oder 50-250 Mol eines Erdalkalialkoholats,  
besonders bevorzugt 50-100 Mol oder 50-250 Mol eines Erdalkalihydroxids,  
besonders bevorzugt 50-150 Mol.

15 Vorzugsweise verwendet man im Verfahrensschritt (c) auf 100 Mol des  
Acetylpyridinoxims der Formel (XI) 99-500 Mol eines Alkalialkoholats,  
verwendet, besonders Lithiumhydroxid, Lithiummethanolat, Lithiummethanol,  
Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumethanol, Kaliumhydroxid,  
Kaliummethanolat, Kaliummethanol, Cäsiumhydroxid, Cäsiummethanolat oder  
Cäsiummethanolat.

20 Die Auswahl des Alkoholats und/oder des Alkohols richtet sich nach der Einführung  
der gewünschten Alkoxygruppen. So verwendet man z. B. für die Herstellung von 1-  
(Pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan ein Gemisch aus einem Alkali- oder  
Erdalkalimethanolat in Methanol oder einem Alkalihydroxid in Methanol. Für die  
Herstellung der Verbindung 1-(Pyridinyl)-1-[(1,3)dioxolan]-2-aminoethan, in der R<sup>1</sup>  
und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein cyclisches Ketal bilden, wird  
beispielsweise ein Alkalihydroxid in Glykol verwendet.

30 Vorzugsweise verwendet man auf 1 Mol des Acetylpyridinoximsalz der Formel (XI)  
0,3-3 kg, vorzugsweise 0,5-1,5 kg des entsprechenden Alkohols. Die Umsetzung  
erfolgt vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0-90°C, besonders bevorzugt  
bei 10-60 °C.

Im Anschluß an die Reaktion wird zunächst ein Teil des Lösemittelles abdestilliert, so dass das Nebenprodukt p-Toluolsulfonsäure-Salz bei Raumtemperatur ausgefällt. Die Destillation erfolgt nach üblichen Methoden. Das abdestillierte Lösemittelgemisch (Destillat) kann wieder direkt für den Verfahrensschritt (c) eingesetzt werden.

Die Abtrennung des p-Toluolsulfonsäure-Alkali- oder Erdalkalisalzes erfolgt nach üblichen Filtrationsmethoden. Die Entfernung der restlichen Lösemittelanteile erfolgt durch Destillation unter Normaldruck oder bevorzugt unter verminderter Druck nach üblichen Methoden.

Das Aminoketal-Derivat der Formel (I) wird anschließend optional entweder durch Vakuumdestillation bzw. -rektifikation oder durch Kristallisation aus dem bei der vorherigen Destillation gewonnenen Destillationsrückstandes in hochreiner Form isoliert. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel (I), in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils gleich Methyl sind, durch Destillation gereinigt werden.

Die Ausbeute bei der Vakuumdestillation bzw. -rektifikation kann gegebenenfalls dadurch verbessert werden, dass man dem Destillationsrückstand ein Flüssmittel zusetzt. Unter dem Begriff Flüssmittel versteht man eine Flüssigkeit oder einen wachsartigen Feststoff, der beim Erwärmen seine Viskosität erniedrigt und dadurch die Fließeigenschaften des zu destillierenden Rückstandes verbessert, gleichzeitig jedoch einen erheblich höheren Siedepunkt als das zu destillierende Produkt besitzt. Als Flüssmittel werden beispielsweise Polyethylenglykale mit einem Molekulargewicht größer 400 (wie z. B. Polyethylenglykol 600 oder Polyethylenglykol 1000), Paraffine (C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub> mit n > 15), höherwertige Alkohole (Alkohole mit mehr als einer OH-Gruppe, beispielsweise Glycerin) oder Ester wie beispielsweise Sebacinsäure-bis-2-ethylester verwendet.

Die Kristallisation kann nach üblichen Methoden mit oder ohne Verwendung organischer Lösemittel erfolgen. Dabei können Schmelz- oder Lösemittelkristallisationsverfahren zum Einsatz kommen.

Die Vorteile des erfundungsgemäßen Verfahrens sind erstens die direkte Isolierung der Verbindungen der Formel (I) als freie Base in hoher Reinheit und sehr guter Ausbeute; zweitens dass durch die gewählten Reaktionsbedingungen die Oxinierungs- und die Tosylierungsreaktion in kontinuierlicher Fahrweise 5 durchgeführt werden können, wodurch immer nur kleine Mengen der sicherheitstechnisch relevanten Zwischenverbindung der Formel (XI) erzeugt werden, ohne die aus sicherheitstechnischer Sicht kritischen Acetylpyridintosyloxime als Feststoff zu isolieren, da sie nach kurzer Verweilezeit in einer kontinuierlich arbeitenden Apparatur direkt zum sicherheitstechnisch unkritischen Aminoketal der Formel (I) umgesetzt wird;

die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in hoher Reinheit (größer 97%) und Ausbeute (größer 75% bezogen auf das eingesetzte Acetylpyridin) in Form der freien Base in einer für den industriellen Maßstab geeigneten Weise; und viertens der Einsatz von Lösemittel, die sich in reiner Form oder in Form von Gemischen direkt wieder in den Prozess einsetzen lassen, so daß die Umweltauswirkungen möglichst gering gehalten wird.

Beispiel 1:  
Herstellung von 1-(3-Pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan, Methode 1

20 1(a) In einem Reaktor werden in einer 3 Komponentendosierung 174 g 40 %ige Hydroxylammoniumchloridlösung, 121 g 3-Acetylpyridin und 245 g 33 %ige Natronlauge in einem Temperaturbereich von 15 – 25 °C umgesetzt. Die dabei entstehende Na-Salzlösung des 3-Acetylpyridinoxins wird mit 2 g 25 Methyltributylammoniumchlorid zugesetzt.

1(b) Anschließend wird diese Lösung in einem kontinuierlichen Prozess (Kreislauffahrtweise über statische Mischer mit partieller Entnahme) mit einer Lösung aus 193 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 655 g Toluol, bis zu einer Innentemperatur von 35 – 38 °C umgesetzt. Das erhaltene Zweiphasengemisch wird dann über eine Trennstrecke geleitet und dabei die lösungsmittelhaltige Phase von der wässrigen Phase getrennt.

1(c) Die lösemittelhaltige Phase wird direkt in eine vorgelegte Lösung aus 940 g Methanol (bzw. Methanol/Toluol Gemisch aus der 1. Lösemitteldestillation, siehe unten) und 216 g 30 %ige Natriummethylalösung einlaufen lassen. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 20 – 40 °C gehalten. Die Reaktionslösung wird noch 5 - 10 Stunden nachreagieren lassen. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Methanol als azeotropes Gemisch gemeinsam mit Toluol (1. Lösemitteldestillation) bei 70-90 °C und Normaldruck abdestilliert. Das azeotrope Lösemittelgemisch kann bei der zuvor beschriebenen Umsetzung wieder eingesetzt (siehe oben) werden.

Nach der Destillation wird der Destillationsrückstand auf 25 °C abgekühlt und anschließend das p-Toluolsulfonsäure-Na-Salz abfiltriert und mit 85 g Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird anschließend unter vermindertem Druck (ca. 100 - 200 mbar) bis zu einer Innentemperatur von ca. 120 - 130 °C eindestilliert.

Anschließend werden zum Destillationsrückstand 10 - 20 g Polyethylenglykol 600 zugesetzt und bei 1 – 10 mbar bei einer Verdampferinnentemperatur von 100 – 160 °C das 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan über eine kurze Kolonne als wasserklare Flüssigkeit abdestilliert. Man erhält 157,3 g 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan mit einem Reingehalt von 98 – 99 % (bestimmt gegenüber einem Referenzstandard mittels Titration, HPLC-MS und NMR). Das entspricht einer Ausbeute von 85 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 3-Acetylpyridin.

20

Beispiel 2:  
Herstellung von 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan, Methode 2

2(a) In einem Reaktor werden in einer 3 Komponentendosierung 174 g 40 %ige Hydroxylammoniumchloridlösung, 121 g 3-Acetylpyridin und 245 g 33 %ige Natronlauge in einem Temperaturbereich von 15-25°C umgesetzt. Die dabei entstehende Na-Salzlösung des 3-Acetylpyridinoxins wird mit 2 g Methyltrityl ammoniumchlorid zugesetzt.

2(b) Anschließend wird diese Lösung in einem kontinuierlichen Prozess (Kreislauf- fahrtweise über statische Mischer mit partieller Entnahme) mit einer Lösung aus 193 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 655 g Toluol, bis zu einer Innentemperatur von 35-38°C umgesetzt. Das erhaltene Zweiphasengemisch wird dann über eine

Trennstrecke geleitet und dabei die lösemittelhaltige Phase von der wässrigen Phase getrennt.

2(c) Die lösemittelhaltige Phase wird direkt in eine vorgelegte Lösung aus 940 g Methanol (bzw. Methanol/Toluol Gemisch aus der 1. Lösemitteldestillation, siehe unten) und 48 g Natriumhydroxid einlaufen lassen. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 20-40°C gehalten. Die Reaktionslösung wird noch 5-10 Stunden nachreagieren lassen. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Methanol als azeotropes Gemisch gemeinsam mit Toluol (1. Lösemitteldestillation) abdestilliert.

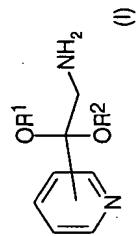
5 Das azeotrope Lösemittelgemisch kann bei der zuvor beschriebenen Umsetzung wieder eingesetzt (siehe oben) werden. Nach der Destillation wird der Destillationsrückstand auf 25 °C abgekühlt und anschließend das p-Toluolsulfonsäure-Na-Salz abfiltriert und mit 85 g Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird anschließend unter vermindertem Druck (ca. 100 - 200 mbar) bis zu einer Innentemperatur von ca. 120 - 130 °C eindestilliert. Anschließend werden zum 10 Destillationsrückstand 10 - 20 g Polyethylenglykol 600 zugesetzt und bei 1-10 mbar bei einer Verdampferinnentemperatur von 100-160 °C das 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan über eine kurze Kolonne als wasserklare Flüssigkeit abdestilliert. Man erhält 148 g 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan mit einem Reingehalt von 98-99 % (bestimmt gegenüber einem Referenzstandard mittels Titration, HPLC-MS und NMR). Das entspricht einer Ausbeute von 80 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 3-Acetylpyridin.

15

20 Reingehalt von 98-99 % (bestimmt gegenüber einem Referenzstandard mittels Titration, HPLC-MS und NMR); Das entspricht einer Ausbeute von 80 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 3-Acetylpyridin.

## Patentansprüche:

5 1. Verfahren zur Herstellung von 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-1-aminoethan-Derivaten der Formel (I)

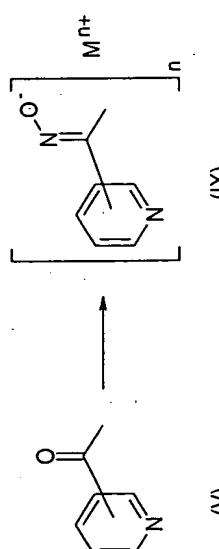


5

10 wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist, oder wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein zyklisches Ketal bilden, in dem R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen für eine (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyliden-Gruppe stehen, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, vorzugsweise in 3-Position, substituiert ist,

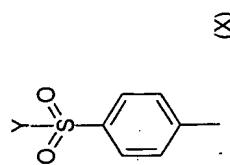
15 dadurch gekennzeichnet, daß

im Verfahrensschritt (a) Acetylpyridin der Formel (V) mit einer wässrigen Lösung einer Hydroxylammoniumverbindung oder einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin bei Zugabe einer anorganischen, Mn<sup>+</sup>-enthaltenden Base in das Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (IX) überführt wird, wobei n gleich 1 oder 2 und Mn<sup>+</sup> für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht,



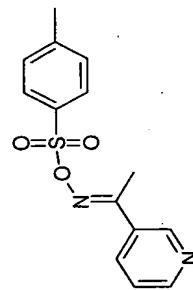
25 (V) (IX)

im Verfahrensschritt (b) das Acetylpyridin-Metallsalz der Formel (IX) mit einer Lösung eines eine Abgangsgruppe Y enthaltenden p-Toluolsulfonsäure-Derivates (X),



(X)

wobei Y gleich F, Cl oder Br ist, in einem geeigneten Lösemittel, das mit Wasser nicht mischbar oder in Wasser schwer- oder unlöslich ist, zum Acetylpyridinoxim der Formel (XI) umgesetzt wird,



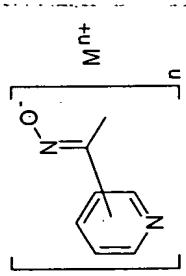
(XI)

10

wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch von Wasser und geeignetem Lösemittel optional unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferkatalysatoren abläuft,

15

und im Verfahrensschritt (c) Acetylpyridinoxim der Formel (XI) zu einem Gemisch aus einem Alkalialkoholat, einem Alkalihydroxid, einem Erdalkalialkoholat oder einem Erdalkalihydroxid mit einem Alkohol zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt, wobei „alkoholat“ R<sup>1</sup>O<sup>-</sup> und/oder R<sup>2</sup>O<sup>-</sup> bedeutet, und wobei Alkohol R<sup>1</sup>OH und/oder R<sup>2</sup>OH bedeutet, und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie für die Verbindung der Formel (I) definiert sind,



25

und das Verfahren unabhängig für jeden Verfahrensschritt (a) bis (c) kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.

3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin  $R^1$  und  $R^2$  (C<sub>1</sub>·C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten.

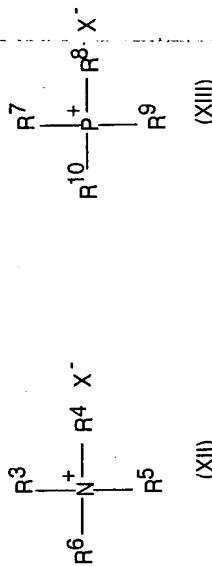
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Verfahrensschritt (a) Hydroxylamin, Hydroxylammoniumchlorid oder Hydroxylammoniumsulfat verwendet wird.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin in Verfahrensschritt (a)  $Mn^+$  Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ca<sup>2+</sup> bedeutet.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin in Verfahrensschritt (a) die anorganische, Mn<sup>+</sup>-enthaltende Base Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid ist.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei in Verfahrensschritt (b) die Abgangsgruppe Y gleich Cl ist.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei in Verfahrensschritt (b) der Phasentransferkatalysator ein quartäres Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII) ist,



worin R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für a) (C<sub>1</sub>·C<sub>20</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,

b) Benzyl oder

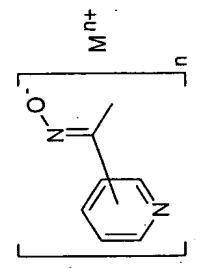
c) Phenyl stehen, und

5 X<sup>-</sup> für ein Anion steht, beispielsweise Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid, Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Acetat, Trifluormethansulfonat, Nitrat, Hexafluorantimonat, vorzugsweise Methyltritybutylammoniumchlorid ist.

10 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei im Verfahrensschritt (c) Lithiumhydroxid, Lithiummethanolat, Lithiumethanol, Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliumhydroxid, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat, Cäsiumhydroxid, Cäsiummethanolat oder Cäsiummethanolat verwendet werden.

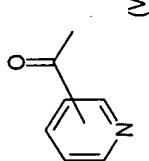
15 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei im Verfahrensschritt (c) das Acetylpyridintosyloxim der Formel (X) ohne vorherige Trocknung eingesetzt wird.

20 11. Verfahren zur Herstellung eines Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (IX)



wobei n gleich 1 oder 2 und Mn<sup>+</sup> für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, substituiert ist 25 dadurch gekennzeichnet, daß

Acetylpyridin der Formel (V)



3

mit einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin oder einer Hydroxyammoniumverbindung bei Zugabe einer organischen,  $M^{n+}$ -enthaltenden Base in das Acetylpyridoxim-Metallsalz der Formel (IX) überführt wird:

Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (X) überführt wird,

wobei das Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

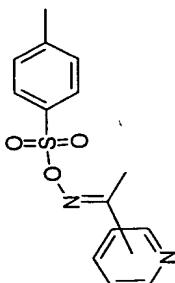
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.

oder  $\text{Ca}^{2+}$  bedeutet

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, worin die anorganische,  $Mn^{n+}$ -enthaltende Base Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid ist

20 15. Verfahren gemäß Anspruch 11 bis 14, wobei das Verfahren kontinuierlich geführt wird.

## 16. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X).

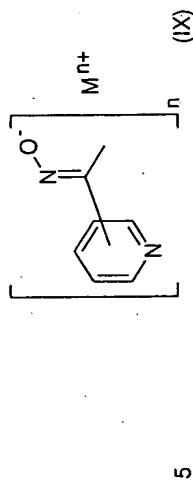


1

wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, substituiert ist

dadurch gekennzeichnet, dass

## das Acetylpyridin-Metallsalzes der Formel (IX)



卷之三

worin  $n$  gleich 1 oder 2 und  $Mn^+$  für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht.

mit einer Lösung eines eine Abgangsgruppe Y enthaltenden p-Toluolsulfonsäure-Derivates (VII)

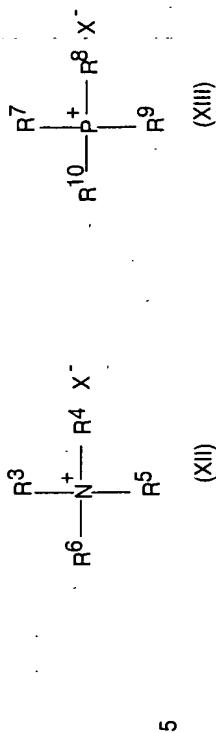
## 10 Derivates (VIII)

15 wobei  $\Upsilon$  gleich F, Cl oder Br ist, in einem geeigneten Lösungsmittel, das in Wasser unlöslich oder schwerlöslich ist, zum Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) umgesetzt wird

wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und geeignetem wasserunlöslichem Lösemittel abläuft, und die Reaktion optional unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferkatalysatoren abläuft.

und wobei das Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

17. Verfahren gemäß Anspruch 16, wobei das Verfahren unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferkatalysatoren abläuft, und der Phasentransferkatalysator ein quartäres Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII) ist



worin  $R3$  bis  $R10$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

a) (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alky, geradkettig oder verzweigt,  
b) Benzyl oder  
c) Phenyl stehen und

- für ein Anion steht, beispielsweise Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid, Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Acetat, Trifluormethansulfonat, Nitrat, Hexafluorantimonat, vorzugsweise Methyltritylammmoniumchlorid ist.

18. Verfahren gemäß Anspruch 16 oder 17, wobei der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.

20 19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei das Verfahren kontinuierlich geführt wird.

20

Dr ES/ac

DEAV2003/0009

Aventis Pharma Deutschland GmbH

## Verfahren zur Herstellung von Pyridin-substituierten Aminoketal-Derivaten

卷之三

Die vorliegende Erfindung betrifft ein effizientes Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethans der Formel (I), mit dem Verbindungen der Formel (I) in hoher Reinheit und Ausbeute und in Form der freien Base hergestellt werden, ohne das aus sicherheitstechnischer Sicht kritische Produkt Acetylpyridinoxim der Formel (XI) als Feststoff zu isolieren.

Chemical structures of 4-(4-((4-((2-methyl-4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)butyl)phenyl and 4-(4-((4-((2-methyl-4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)butyl)pyridine.